

13. 血液・安全性研究部

部長 山口 一成

概要

当部が担う国家検定は血液製剤とワクチンである。国家検定のあり方については、おそらく検定が始まった昭和20年代から問題は常に山積していたと思われるが、先人たちは英知を集めて今日の検定制度を嘗々と作り上げてきた。それを継承している私たちは、後世によりよい検定制度を引き継ぐ責任がある。

今年、血液製剤、ワクチンともに大きな波が押し寄せた。血液製剤についてはこれまでの安全性に対するさまざまな対策の積み重ね、仕組みを大幅に変えてしまう不活化技術の導入の圧力が高まり、議論が始まった。病原体の残存リスク、新たな感染症に個々に対応するのではなく、一気に「不活化」してしまうという技術は一見魅力的である。しかしもともとの血液の成分を10-30%失ってしまうデメリット、これまでの安全対策をやめてしまうことができるのか、製剤に薬剤を加えることで新たな薬害を作り出す可能性はないのか、我々は慎重の上にも慎重に進める必要があるとの立場をとっている。欧米の動向も注視しながら検討したい。血液製剤の安全性について国家検定を担当している当部としては、関連学会、日本赤十字社、厚生省等と連携し、科学的根拠を示していきたいと考えている。

年に2回の厚生労働科学研究事業の輸血関連合同班会議も順調、かつ活発な発表の場、意見交換の場として定着してきた。血液製剤については、「輸血医療と血液製剤の安全性向上」が近い将来の国の目標である。さらに新しい血液製剤も含めて、血液製剤の監視体制の整備が求められており、今後の目指すべき方向として、わが国における「ヘモビジランス(血液副作用報告体制)」を確立すべきと考える。

ワクチンについては海外で生産された輸入ワクチン、遺伝子組み換え等の新規ワクチンへの対応、新規のアジュバント、検定基準に関する諸外国とのハーモナイゼーションなど、長年の懸案事項が一気に噴出している感がある。私たちは安全性研究の立場からワクチンに貢献で

きることを検討している。新しく始めたプロジェクトがようやく実を結びつつあり、DPT ワクチン、新型インフルエンザワクチン、日本脳炎ワクチン等の安全性研究についての成果とその国家検定への応用を世界に発信したい。

研究面では、昨年度から新しい成果が出始め、学会発表も飛躍的に増えている。それに引き続き投稿中の論文も多くなっている。

平成19年度は、10月1日に大坪寛子さんが東京慈恵医科大学輸血部から研究員(任期付)として採用された。学生として、山崎淳平君(東京大学農学部大学院)が研究に1年間参加し、成果を挙げ、20年4月から米国に留学した。内藤主任研究官が10月から検定検査品質保証室に配置換えとなった。新しい分野での活躍を期待している。

私たちの研究は、今年度も多くの厚生労働省研究事業費、文部科学省科学研究費等の援助を受けて行われており、部員は積極的に参加している。研究者はともすれば自分の研究の世界にこもりがちであるが、内外の動きにも関心をもって今後も一層の努力を続けていきたい。

業績

調査・研究

血液製剤の安全性に関する研究

1. プリオンの研究

BSE 感染ウシ脳乳剤を用いて感染させたヒト細胞株の培養上清中には、異常プリオンが存在する事を昨年報告した。今年度は、培用上清中における異常プリオンの性状を解析した。抗プリオン抗体を結合させた磁気ビーズを感染細胞の上清に添加し、抗プリオン抗体と結合する分子を除去後、感染価をプリオン高感受性細胞を用いた *in vitro* 系によって測定した。また、培用上清を界面活性剤処理後、同様に抗プリオン抗体を結合させた磁気ビーズを用いて処理し、感染価を測定した。抗プリオン抗体処理では感染価は減少しなかったが、界面活性剤処理後に同様の処置をすると感染価は著名に減少した。以上から、

上清中の異常プリオンは膜に包まれた粒子中に存在している可能性が示唆された。[岡田義昭、水沢左衛子、梅森清子、山口一成]

2. 病原体不活化に関する研究

日本の血液製剤の安全性は格段と向上したが、輸血による感染症は未だ根絶出来ない。新興再興感染症のアウトブレイクや未知の病原体による血液汚染に対し病原体特異的なスクリーニングのみで安全性を担保するには限界があり、広範囲な病原体を不活化出来る不活化法の開発が期待されている。そこで食品の無菌化に応用されている加圧処理に着目し、血液製剤を汚染し得る病原体不活化への応用を試みた。室温加圧により広範囲なウイルス不活化することが可能な新しい不活化法であるが、製剤としての機能をより維持させることを目的として、室温条件下に加えて低温条件下での加圧処理を試みた。

(1)血液製剤に混入するウイルスの低温加圧処理による不活化と血液製剤の機能維持

ヒトパルボウイルス B19 をアルブミン製剤にスパイクし、低温条件下で、300MPa の加圧処理を行い感染価を測定した。その結果、室温加圧と同様に有効な不活化効果が認められた。新鮮凍結血漿に 300MPa の低温加圧処理を施し、生理活性の保持を検討した結果、第 9 因子、ATIII、フィブリノゲンの機能は維持され、第 8 因子の活性は 75% の活性が維持された。[(野島(梅森)清子、岡田義昭、種市麻衣子、水澤左衛子、山口一成、笹川秋彦(越後製菓総合研究所)]

(2)血液製剤に混入するバクテリアの加圧処理による不活化

大腸菌 ATCC35218 株をアルブミン製剤にスパイクし、低温条件下で 200MPa 加圧処理を行い、加圧前後の生菌数を比較した結果、200MPa の加圧処理により大腸菌の不活化効果が認められ、さらに赤血球製剤を低温条件下で加圧処理を行った結果、赤血球の溶血は 1.0%以下であった。新鮮凍結血漿製剤に対して 200MPa の加圧処理をし、機能の維持を検討した結果、調べたすべての凝固因子活性が保たれることを確認した。[野島(梅森)清子、岡田義昭、山口一成 笹川秋彦(越後製菓総合研究所)]

II. 血液を介するウイルスの研究

血液を介するウイルス検出システムの開発

既存の検査対象ウイルスに加え、今後検出対象となる病原体の増加に伴い、迅速に拡張可能で、簡便かつ検出感度が高く、さらに経済的な検査プラットフォームの開発

が求められている。日赤および慶應大学病院との共同研究により、ミニアレイチップを用いた約 20 種のウイルスを簡便に測定する新規検出システムを開発している。これまでに、HIV、HBV、HCV3 種のウイルスを同時に検出するためのミニアレイチップを作製し、検出可能ウイルス量等の性能確認を行なっている。また、全ての遺伝子型にも対応できる検出系の開発も行っている。[浜口 功、水上拓郎、水谷哲也(ウイルス 1 部)、古田里佳(日赤)、半田 誠(慶大)、山口一成]

III. 造血幹細胞に関する研究

1. 骨髄ニッチにおける造血幹細胞機能分子の解析

造血幹細胞の未分化性維持に必須な分子を同定する目的で、生殖幹細胞と造血幹細胞の両者に共通に発現している遺伝子の特定を行い、これまでに約 50 遺伝子の解析を行い、造血幹細胞に特異的に機能すると思われる分子、*Ctla2*、*Luc7l2*、*SerpinA3g*、*Pitpnm1* を同定した。*In situ* hybridization 法による骨髄ニッチでの局在を明らかにし、siRNA を用いた遺伝子欠損造血幹細胞の血液学的解析を行うことにより、これら造血幹細胞に特異的に発現している分子の機能を明らかにする。[水上拓郎、倉光 球、滝澤和也、百瀬暖佳、益見厚子、浜口 功]

2. IRF-2 の生物学的機能について

IRF-2(インターフェロン制御転写因子)の生物学的機能に関連して造血に及ぼす影響について検討している。IRF-2 は転写因子として血液系の分化因子である CD41 のプロモーターを正に制御することを昨年までに見いだした。5-FU 投与マウスから骨髄細胞を分取し、レトロウイルス発現系を用いた IRF-2 を高発現させる系とレンチウイルスベクターを用いた IRF-2 をノックダウンさせる系を用いることにより、IRF-2 が *in vitro* で造血幹細胞を巨核球系の細胞に分化誘導に促進的に作用していることをコロニーアッセイで確認した。さらに IRF-2 高発現細胞を X 線照射マウスに移植すると、recipient マウスの骨髄細胞において CD41 陽性細胞の増加が認められた。以上のことから IRF-2 が CD41 発現誘導に関わっていることを *in vivo* においても明らかにした。[益見厚子]

3. 先天性赤芽球癆原因遺伝子 RPS19 の造血幹細胞における機能解析

先天性赤芽球癆は造血幹細胞からの赤芽球の分化・増殖異常により重症の貧血症をおこす。また原因遺伝子 RPS19 が同定され、RPS19 の血球の分化・増殖における機

能解析を行うことにより、病態解明につながると考えられる。現在 RPS19 の遺伝子異常に伴う蛋白質発現プロセスの異常、RPS19 欠損に伴う赤芽球前駆細胞特異的細胞周期異常 (G0/G1 期停止) を見だし、これらの異常が赤芽球増殖障害に関与することを明らかにした。今後これまでに十分に明らかにされていない赤血球の分化メカニズムを解明するとともに、新しい治療法の開発を目指す。[倉光 球、浜口 功]

4. 骨芽細胞特異分子 *Spp1* の機能解析

我々の同定した *Spp1* は造血幹細胞と骨芽細胞に特異的に発現する分子であり、骨髄の造血への関与が示唆されている。*Spp1* の機能解析を行うために *Spp1* 遺伝子欠損マウスを解析したところ、若齢期の骨髄形成とりわけ造血ニッチ形成が遅延していることが明らかとなった。ニッチ形成が遅延した骨髄では骨芽細胞ニッチ領域ではなく、血管内皮ニッチ領域で造血幹細胞数が有意に増加している事が明らかとなった。これらの増加した造血幹細胞は正常と同等の骨髄再建築能を保持している事が明らかとなった。今後 *Spp1* と他の niche 形成分子との相互作用を解明するとともに、造血幹細胞の体外増幅への応用を検討する。[水上拓郎、浜口 功]

5. 造血幹細胞特異的チロシンキナーゼ Tie1、Tie2 の機能解析

造血幹細胞の機能発現には、造血 niche における Tie2 とそのリガンド Ang-1 との相互作用が重要であることが示唆されている。しかし、その細胞生物学的なメカニズムは未解明な点が多い。これまでに血液細胞を用い、Tie2 の過剰発現による Ang-1 の発現亢進が Tie2 の活性を増強させ、フィーダー細胞接着依存的な細胞増殖を調節していることを見出した。さらに、Tie2 シグナルの接着因子発現調節への影響も示唆される。今後は *in vivo* における解析を進め、造血幹細胞が自身の機能調節を行う機構を詳細に検討する。[百瀬暖佳、滝澤和也、浜口 功]

6. 悪性腫瘍マーカー HE4 の機能解析

卵巣がんの腫瘍マーカーとして臨床応用が進められている HE4 が急性骨髄性白血病細胞に強発現していることを、30 症例の患者サンプルから見いだした。ヒト造血幹細胞においても HE4 の強発現が認められた。これらのことから、HE4 が造血幹細胞の分化・増殖に極めて重要であることが示唆された。現在造血幹細胞での HE4 遺伝子の発現抑制 (siRNA 法) および強制発現操作を行うことによ

り、HE4 の機能を解析している。[倉光 球、浜口 功]

IV. ヒトレトロウイルスの研究

1. ATL モデルマウスにおける腫瘍幹細胞の同定

ATL モデルマウス (Tax トランスジェニックマウス) では、腫瘍細胞の連続移植により、腫瘍が再現されることから、腫瘍幹細胞 (CSCs) の存在が示唆される。そこで、機能的なアプローチとして SP (Side Population) 解析を行い、約 0.03% の SP 細胞分画を同定した。また、表面抗原解析を行い、SP 細胞にほぼ一致する細胞分画を同定した。同方法によって分取した CSCs は 100 個の細胞で、腫瘍を再構築する事が明らかとなった。現在、CSCs の維持機構、腫瘍へのメカニズムの解析を行っている。[山崎淳平、水上拓郎、長谷川秀樹、浜口 功、山口一成]

2. ATL 発症高危険群の長期追跡と発病予防の検討 (JSPFAD プロジェクト)

JSPFAD による HTLV-1 キャリア登録を平成 14 年秋から開始。17 年からは対象を、疾患の有無にかかわらず HTLV-1 感染者としたことで、「HTLV-1 感染者のバイオマテリアルリソースバンク構築」が可能になった。平成 20 年 3 月までに 3000 検体以上の集積が行われ、臨床情報と末梢血でのプロウイルス量、sIL-2R、HLA などとの関連、コロナリティの解析を行った。プロジェクトでは 5 年間、登録を続け、さらに 5 年間フォローする。ATL 及び キャリア末梢血単核球の発現プロファイル解析は、ATL 細胞を特徴づける遺伝子を絞り込み、ATL 細胞の早期検出系の開発を進めている。

I. JSPFAD プロジェクトの進行状況と評価：

JSPFAD プロジェクトの研究協力施設は 43 施設で、ほぼ全国を網羅している。協力施設の拡大と充実により真の全国ネットワークを形成し、空白地域における新規拠点形成 (大阪、岩手、札幌) と、既存拠点の強化・拡大 (「キャリア外来」設立の試み) に取り組んでいる。また、感染者および一般人を対象にしたホームページを立ち上げている。

II. 新たに得られた知見：

(1) 2007 年 12 月までに JSPFAD 研究に登録された 842 名のキャリアの登録時の特性と追跡状況をまとめた。男 282、女 560、登録時年齢の中央値は 59.8 才。北海道から沖縄まで全国各地の医療機関から登録されているが、母親の出生地の 80% が西日本。感染を知ったきっかけは、集団検診時 28%、献血時 20%、妊婦検診時 10%、家族の HTLV-1 感染 12.9%、他疾患で病院受診時 29.1%。登録時のプロウ

イルス量の中央値は感染細胞中 1.74%, sIL-2R 量の中央値は 0.48 U/ml。842 名中、少なくとも 2 回以上追跡調査データがあるのは、414 名で、総追跡人年は 801.62 人年。追跡期間中 4 例が ATL に進展していることが確認された。

バイオマテリアルリソースバンク共同利用として、これまでいくつかの共同研究申し込みが有り、共同研究を遂行している。

(1) 病態特異的抗体の検出、(2) statin 系薬剤の抗 ATL 細胞活性の検討、(3) ATL の細胞株のホモ欠失領域に見いだされた新規癌抑制遺伝子の候補に関する変異解析、(4) AffymetrixGeneChip 500K アレイを用いたゲノムワイドなコピー数およびアレル不均衡の解析。[山口一成]

V. 肝炎ウイルス感染による肝外病変の基礎的及び臨床的包括研究

1. HCV 感染 B 細胞の免疫学的解析

B 細胞には肝細胞と同様に、HCV に親和性を持つ CD81 分子が表現されている。HCV 感染者において B 細胞免疫異常、あるいは B 細胞の関与が示唆されている自己免疫疾患の発症が報告されていること、さらには non-Hodgkin B cell lymphoma 発症との関連も指摘されていることから、このような HCV 感染と肝外病変の相関には B 細胞が深く関与している可能性が高いと考えた。そこで本研究では HCV 感染者の末梢血 B 細胞について様々な免疫学的解析を行った。その結果、HCV 感染者の末梢血中では、ケモカインレセプターの CXCR3 を発現する CD27 陽性メモリー B 細胞の数が減少しており、肝臓内で発現される IFN- γ -inducible ケモカインである IP-10 (CXCR3 と結合する) の産生亢進によって、このような B 細胞が肝臓へとリクルートされる可能性が示唆された。[水落利明、伊藤昌彦、百瀬暖佳、浜口 功、池淵研二(埼玉医大)、溝呂木ふみ(慈恵医大第 3 病院)、山口一成]

2. HCV 感染による B 細胞リンパ腫発症機序の解析

HCV はヒトに持続感染し、肝臓の慢性疾患を惹起する主要因子である。一方、B 細胞リンパ腫発症に対する HCV 感染の関与も示唆されているが、その機序は明らかでない。我々は NOD/Scid/Jak3KO マウスにヒト細胞を移植し、免疫細胞ヒト化マウスを作製した。ヒト、チンパンジーにしか感受性のない HCV に感染した後の病態解析モデルとして、有用であると期待される。今後は HCV 病原遺伝子を導入したヒト細胞を用いて免疫細胞ヒト化マウスを作製し、B 細胞リンパ腫発症機序への HCV の寄与を検討すべく、準備を進めている。[百瀬暖佳、浜口 功、滝澤和

也、水落利明、岡田誠治(熊本大)]

3. HCV 感染肝臓外病変 B lymphoma に関する研究

我々は HCV 感染による肝臓外疾患 B lymphoma の発症機構について解明するため、まずは HCV 感染者の血液の B 細胞について検討した。寫血療法を行っている HCV (genotype 1b) 感染者の血液より B 細胞を CD19+細胞として分離した。HCV 等 RNA ウイルス感染によって細胞は RNA センサーを通じて IFN 産生系のシグナル伝達系を起動し、生体は抗ウイルス活性を発揮することが知られている。

日赤から得た正常血液由来の CD19+細胞と感染者由来の CD19+細胞について核酸及びタンパクレベルで HCV 感染により反応するいくつかの宿主因子を比較した。[益見厚子、伊藤昌彦、水落利明、浜口 功、百瀬暖佳、水上拓郎、滝澤和也、小高千加子、持田恵子(細菌第二部)、山口一成]

VI. 生物学的製剤に関する研究 細菌性ベクター及び粘膜アジュバントを用いた新規予防・治療法の開発

1. TLR 制御を取り入れた新規 DNA アジュバントの開発

(1) CpG-DNA の粘膜アジュバント作用

ジフテリアトキソイド(DT)を用い、新たに開発した A 型 CpG-DNA である G9.1 の粘膜アジュバント効果を検討した。抗 DT 血清 IgG、IgA 抗体価および抗毒素価については、DT と CpG-DNA を同時経鼻投与したとき、DT のみで経鼻投与した場合に比べ、BALB/c 及び C57BL/6 マウスのいずれの系統においても有意な増強が認められた。すなわち新規 A 型 CpG-DNA である G9.1 は粘膜アジュバント作用を示した。さらに各粘膜 IgA 抗体価及び免疫成立後の脾臓細胞のサイトカイン産生などの細胞性応答も検討している。[前山順一、小宮貴子、高橋元秀(細菌第二部)、伊保澄子(福井大・医)、井坂雅徳(名古屋市大・医)、山本三郎(Texas A&M University)、後藤紀久{(独)総合機構}]

(2) CpG-DNA の樹状細胞活性化作用

マイナス鎖 RNA ウイルスの RS ウイルスに感染した形質細胞様樹状細胞(pDC)での IFN- γ 産生について検討した。感染 pDC からは IFN- γ が産生されず、G9.1 の TLR9 刺激による IFN- γ 産生も抑制された。RSV 由来の NS1 蛋白による IRF-7 活性化の阻害が IFN- γ 産生抑制の要因のひとつとなっている。CpG-DNA アジュバントの開発には pDC の状態に応じた設計が必要と考えられた。[前山順一、伊保澄子(福井大学・医)、山本三郎(Texas A&M University)]

2. 細菌性感染症の粘膜ワクチン開発

劇症型 A 群連鎖球菌感染症患者の炎症部位の白血球浸潤の抑制と劇症型に由来する毒性因子を検索すべく、マウスマクロファージ、好中球の食菌作用に対する抵抗性を検討した。マクロファージでは劇症型 A 群連鎖球菌の食菌細菌数の低下、好中球では、細胞内に取り込まれた劇症型 A 群連鎖球菌が細胞溶解をさせる事が新たに明らかとなった。溶血反応で、劇症型 A 群連鎖球菌はヒト血液でコレステロールに抵抗しない新たな溶血毒があると考えられた。さらに検索するとともにこれら毒性因子がワクチン抗原の候補物質となるか検討する予定である。[前山順一、井坂雅徳(名古屋市大・医)、後藤紀久{(独)総合機構}]

3. BCG ベクターの開発と応用

新規ワクチン開発の目的で遺伝子工学的手法により BCG にワクチン抗原またはサイトカインの遺伝子を組み込んだリコンビナント BCG(rBCG)が開発されている。この rBCG の安全性・安定性を検討した。安全性は生物学的製剤基準中の有毒結核菌否定試験に則って確認した。安定性はプラスミドの安定性を検討した。ヌードマウスに rBCG を静脈注射後、経時的に臓器を取り出し菌の定量培養から菌量を推定した。その結果プラスミドは、マウスに接種後 12 週間の観察期間中認められたことから、その間は脱落することなく安定に存在することが示唆された。rBCG の開発については、HIV-1 Gag 及び Env 抗原の BCG 菌体内同時発現およびチミン要求性を指標とした BCG 宿主-ベクター系構築のための検討を行った。[前山順一、松尾和浩(エイズ研究センター)、大原直也(免疫部)、網康至(動物管理室)、菅原 勇((財)結核予防会結核研究所)、矢野郁也(日本 B C G 研究所)、山本三郎(Texas A&M University)]

4. BCG の多様性に関する研究

BCG には多くの亜株が派生しており、それらの比較検討を行った。亜株は、Tokyo 株をはじめ各国ワクチン株を用いた。これらのたんぱく質、細胞壁成分ミコール酸のサブクラス・構成比・精製・MALDI-TOF による質量分析、サイトカイン産生能、ナイアシン試験等での差異を検討した。DTH については Tokyo 株サブポピュレーション BCG-I と BCG-II とを比較したところ、BCG-I が強い反応を示した。また、各亜株間においては、サイトカイン誘導能、トレハロース付加ミコール酸の生物活性、ミコー

ル酸のサブクラス・構成比、ナイアシン試験に差異が見られた。[前山順一、藤原永年(大阪大・医)、瀧井猛将(名古屋市大・薬)、矢野郁也(日本 B C G 研究所)、山本三郎(Texas A&M University)]

VII. 肝炎ウイルス感染防御を目指したワクチン接種の基盤構築

本研究の目的は、HB ワクチン接種について、その有効性および感染防御に有効な抗体価の検証、さらにはワクチン接種後の抗体獲得率等の検証を行い、今後の universal な HB ワクチン接種必要性について検討することにある。今年度の成果として(1)HBV の母子感染防止を目的とする HB ワクチン投与の有効性について分娩施設に対するアンケート調査等を行なった。(2)接種する HB ワクチンにより抗体価の上昇に違いが見られることが明らかになった。(3)国内で使用されている抗 HBs 抗体価測定キットについての性能比較を行い、各キット間での乖離の有無を検証した。(4)現在の我が国においては、従来の母子感染経路よりも、大都市圏の比較的若年層を中心に、性感染(水平感染)経路への警戒を強める必要があると結論した。(5)ヒト肝細胞移植キメラマウスを用い、HBV 感染防御に必要な抗 HBs 抗体価の定量を行うための予備実験を完了した。(7)我が国における HBV escape mutant 発生頻度の調査、およびそれら変異クローンの作成を行った。以上より、今後急増が懸念される HBV の水平感染に対する防御施策の必要性が確認された。[水落利明、田中憲一(新潟大学)、小方則夫(燕労災病院)、小高千加子、岡部信彦(感染症情報センター)、多屋馨子(感染症情報センター)、片山恵子(広島大学)、溝上雅史(名古屋市大)]

VIII. リボソーム結合ペプチドによる CTL の誘導

本研究において使用するリボソーム処方効率が効率よく CTL を誘導することが可能であることは既に報告したが、今年度はワクチンのデザインに関わる問題として、CTL の誘導に CD4 陽性 T 細胞によるヘルプが必須であるか否かについて検討を行った。その結果、CTL エピトープペプチドのみを結合したリボソームで免疫することにより有意に CTL が誘導されることが明らかとなり、同様のことは CD4 陽性 T 細胞に対する抗体を投与して CD4 陽性 T 細胞を除去したマウスにおいても再現されたことから、我々が開発したペプチド結合リボソームによる免疫においては、CD4 陽性 T 細胞によるヘルプは CTL の誘導を増強するものの必須ではないことが示唆された。[種市麻衣子、

内田哲也]

IX. 脈管新生におけるマクロファージと血管平滑筋細胞の役割とその分子機構についての研究

抗 CD3 抗体をマウスに投与すると、胸腺細胞にアポトーシスが誘導される。私たちは、これまでに、胸腺に遊走してきたマクロファージがアポトーシス死細胞貪食処理後、胸腺で脈管新生が誘導されることを報告してきた。マクロファージの産生する IGF-1 が血管平滑筋細胞を刺激し、血管平滑筋細胞から angiopoietin-2 によりリンパ管内皮細胞が増殖することが示唆された。そして、EphB4 陽性のリンパ管管内皮細胞はしばしば血管平滑筋細胞に裏打ちされた動脈に隣接して存在することより、静脈内皮細胞と異なる EphB4 を介したシグナル伝達と考えられ、現在解析中である。[小高千加子]

品質管理に関する業務、研究

I. 包括的遺伝子発現解析によるワクチンの安全性評価

ワクチンの毒性に関連する遺伝子群を DNA マイクロアレイの手法を用いて網羅的に解析し、毒性関連遺伝子を同定し、さらに血液生化学的、病理学的データと多角的に検討し、ワクチンの安全性の評価法を確立することを目標に行なっている。これまでに百日せきワクチンおよびインフルエンザワクチン（沈降型インフルエンザワクチンを含む）の毒性に関する遺伝子群の同定に成功した。QuantiGene Plex 法を導入し、これらの遺伝子の発現量を簡便かつ高精度で測定する測定法の開発を進めている。今後本方法を安全性評価法として、実用化することを検討している。[浜口 功、水上拓郎、百瀬暖佳、内藤誠之郎、前山順一、益見厚子、倉光 球、山口一成]

II. 網羅的遺伝子発現解析によるインフルエンザワクチンの安全性評価

インフルエンザワクチンの迅速かつ高精度な安全性評価法を開発する目的で、全粒子ワクチン及びスプリットワクチン接種後のラット肺組織の DNA マイクロアレイ解析を行った。その結果、78 遺伝子を用いてインフルエンザワクチンを分類する事が可能となった。また、これらの遺伝子の中には免疫に関する遺伝子群が認められたため、肺組織を用いたアレイ解析では、安全性のみならず有効性についても検討する事が可能ではないかと推測された。さらに現在、これらの 78 遺伝子の機能をより簡便かつ高感度に検出可能な QGP(Quantigene Plex)法が応用可能かを検討している。[水上拓郎、浜口 功、百瀬暖佳、

内藤誠之郎、前山順一、益見厚子、倉光 球、山口一成]

III. 網羅的遺伝子発現解析を用いた Vero 細胞由来日本脳炎ワクチンの評価

より安価で安全性向上も期待される次世代ワクチンとして、Vero 細胞で増殖させたウイルスを原料としたワクチンが開発された。我々は、Vero 細胞由来の次世代ワクチンと現行のマウス脳由来ワクチンを用い、生化学的解析、および遺伝子発現解析から両者の特性を捉えることを試みた。ワクチン接種後のラットの体重測定、血液学的検査、血液化学的検査、および肝臓と脳における網羅的遺伝子発現解析を行った結果、接種後 4 日目までの時点では両者を区別することはできず、その特性は同等であると評価された。[百瀬暖佳、浜口 功、水上拓郎、内藤誠之郎、益見厚子、前山順一、倉光 球、滝澤和也、山口一成]

IV. 異常毒性否定試験の動物グレード変更に伴うバリデーション

国家検定、異常毒性否定試験におけるモルモットのグレードをクリーンから SPF へ変更のための検討を、細菌製剤協会との共同で行った。国立感染症研究所の解析では、沈降精製 DPT ワクチン、インフルエンザ HA ワクチン、日本脳炎ワクチン、組換え沈降 B 型肝炎ワクチン、沈降破傷風トキソイド、ジフテリア破傷風トキソイド、沈降ジフテリア破傷風混合トキソイド、肺炎球菌ワクチンにおいて、SPF 母集団とクリーン母集団間に有意差は認められず、グレード変更による試験への影響は少ないことが明らかとなった。また、メーカーによるバリデーションでも同様の事が明らかとなった。[水上拓郎、益見厚子、古畑啓子、浜口 功、山口一成]

V. 粘膜投与等の新投与経路ワクチン研究における品質管理に関する研究

新型インフルエンザ経鼻投与型ワクチンの主体である不活化全粒子型新型インフルエンザワクチンの脂質・核酸成分に由来する免疫原性を NF- κ B に対するレポーター遺伝子を組み込んだ人由来モノサイト株 (THP 細胞) を用いて調べた。不活化型全粒子ワクチンは PMA 処理でマクロファージ化した THP 細胞に対して NF- κ B 活性と IL-1 β 産生を誘導した。一方、従来型のインフルエンザ HA ワクチンは NF- κ B 活性も IL-1 β 産生も誘導できなかった。不活化型全粒子ワクチンの免疫原性誘導成分を解析する予定である。[笠井道之]

VI. 新ロットたん白質定量用標準アルブミン製造について

旧ロットは製造後 10 年を経過し、含有量に変動は見られないが、一部に溶けにくい製品が生じたので新ロットを製造した。生物製剤基準に適合可能なウシアルブミンを製造し、GMP 対応のクリーンルーム内で 2000 本を 1 ロットとして調液、分注、凍結乾燥、および包装を行うことの可能な和光純薬工業に依頼した。製造後、たん白質窒素含量測定、たん白質含量、および含湿度測定を行い製品の規格を決定した。業務運営委員会に報告後、配布を希望するメーカーに配布している。[笠井道之、田中(庄司)明子、矢野茂生]

VII. 肺炎球菌ワクチンフェノール含量試験の検討

上記試験は、内標であるフェノキシエタノールと検体を混合後、その比を HPLC で計測し、並行して作成した検量線を用いて定量する方法である。限外ろ過膜を用いて高分子物質を除去していたが、使用していた製品が製造中止となり、同じメーカーの同等品を使用したところ、内標と同じ場所に検出される物質が、洗浄後も溶出することがわかった。他 2 社のろ過膜の使用も検討したが、フェノールを吸着するもの、予期せぬ物質が溶出するもの等使用不可能だった。検体のみをろ過する方法に変更し、定量している。限外ろ過膜の使用には、注意が必要であることが示唆された。[田中(庄司)明子]

VIII. 新型インフルエンザワクチン承認前試験

たんぱく質含量、ホルムアルデヒド含量、アルミニウム含量、チメロサル含量、浸透圧及び pH 試験の 6 種を 2 社の原液各 1 ロットと、小分け 2 ロットに 対して行ない、評価した。たんぱく質含量試験以外は、基準値を満たし、また通常の検定より、自家試験値との乖離が小さいケースが多かった。たんぱく質含量に関しては、原液として供給されたものが最終バルク濃度に希釈されており、1/7 以下の数値が出た。また、確認のため電気泳動法により各たんぱく質の分離を行ったところ、HA と思われるバンドはほとんど検出できず、製造所の申請書とは、大きな隔たりがあった。[田中(庄司)明子、笠井道之、矢野茂生]

IX. 国内献血血液を用いた血清/血漿パネル(国立感染症研究所国内標準パネル)の整備

感染研では、HBV、HCV、HIV 等のウイルス感染に対する体外診断薬について承認前試験を実施している。近年、迅速かつ簡便な診断法、あるいは遺伝子検査の定量、変

異分別法などが開発されており、これらの承認前試験を行う際には、抗体価、抗原量、ウイルス量などが明らかになっている血清/血漿パネルが必要となるが、日本国内ではこのような血清/血漿パネルは作製されておらず、海外メーカーの作製した各ウイルス血清/血漿パネルに頼っている。しかし、HBV、HCV、HIV においてはウイルス遺伝子が多型性に富むことから、承認前試験実施の際に海外から購入した検体を用いている限り、必ずしも我が国で感染者数の多い遺伝子型由来の抗原/抗体/遺伝子検体を用いた評価がなされていない危惧がある。従って、それぞれのウイルス遺伝子多型を考慮に入れ、国内で採取した血清/血漿を用いた HBV、HCV パネルの整備を行い本年度 HIV 検体パネルが完成し国内標準パネルとして認定された。[水落利明、鈴木哲朗(ウイルス第 2 部)、巽正志(エイズ研究センター)、山口一成]

X. 人血液凝固第 VIII 因子国内標準品の力価の制定

平成 7 年に第一世代の標準品を作製して以来 10 年近く経過し、またその間に国際標準品も更新されたことから、第二世代の標準品の作製を行うこととした。候補品の作製は前回と同様に日本赤十字社に依頼し、力価の測定は組み換えを含む血液凝固第 VIII 因子製剤を製造しているすべての企業に協力を依頼し、多施設参加の共同研究によって力価測定を行った。各企業及び感染研のデータを集計し統計処理を行った結果、第二世代の標準品の力価は 13.3 国際単位/mL と制定した。[種市麻衣子、岡田義昭、山口一成、堀内善信(細菌第二部)]

XI. 血液製剤の核酸増幅試験(NAT)の精度管理に関する研究

「血液製剤のウイルスに対する安全性確保を目的とした核酸増幅検査(NAT)の実施に関するガイドライン」及び「血液製剤等に係る遡及調査ガイドライン」に基づいて血漿分画製剤製造販売業者等や民間の衛生検査所で実施している NAT のコントロールサーベイにおいて、感染研は検体の作製と配布及び結果の解析を担当している。今年度は C 型肝炎ウイルス(HCV)とエイズウイルス(HIV)を対象として第二回 NAT コントロールサーベイを実施した。HCV-NAT には血漿分画製剤製造所 7 社 10 施設と衛生検査所 7 社、HIV-NAT には血漿分画製剤製造所 7 社 10 施設と衛生検査所 3 社が参加し、全施設が結果を報告した。現在、結果の解析を行っている。[水沢左衛子、水落利明、岡田義昭、種市麻衣子、梅森清子、斎賀菊江、山口一成]

XII. 抗補体性否定試験性に用いるモルモット補体に関する研究

抗補体性否定試験は、検体とモルモット補体を反応させた後に残存する補体量を測定し、検体の補体活性抑制（抗補体性）が一定以下であることを確認する試験であり、副作用を生じる可能性のあるグロブリン凝集体に由来する抗補体性を否定して製剤の安全性を担保している。本試験はバイオアッセイであり、用いるヒツジ血球、溶血素、モルモット補体により成績が左右される傾向があり、より安定した試験結果を得るため、モルモット補体の至適化を検討した。SPF およびコンベモルモット由来補体を用いて、グロブリン参照品の抗補体価を比較した結果、本試験には SPF モルモット補体が適していることが分かった。次に 4、14 週齢、リタイア SPF モルモット由来の補体を用いて抗補体価を検討したところ、4、14 週齢のモルモット補体を用いると抗補体価が上昇することが明らかになり、試験に用いる補体は SPF リタイアモルモット由来の補体が好ましくことが明らかになった。[野島(梅森)清子、岡田義昭、山口一成]

XIII. 重合体否定試験における分析条件による凝集体含量についての研究

重合体否定試験は、静注用グロブリン中の二量体を超える重合体含量が 1.0% 以下であることを確認する試験である。近年、グロブリン凝集体はサイズ排除クロマトグラフの分析条件によりカラムへ非特異的に吸着し、凝集体を正確に検出出来ないことが指摘されている。そこで至適分析条件を検討し、さらに動的光散乱法を用いて、現在市販されている静注用グロブリンに含まれる重合体含量を測定した。その結果、静注用グロブリンの中には分析条件によっては現在の生物学的製剤基準における規定値 1.0% を超えるものがある可能性が示唆され、今後、適切な分析条件の確立と、試験法の標準化を行い、さらに必要に応じて、生物学的製剤基準の見直しが必要と考える。[野島(梅森)清子、岡田義昭、山口一成]

XIV. 平成 19 年医薬品製造業一斉監視指導抜き取り試験検査品（抗生物質）の核磁気共鳴(NMR)スペクトル法による確認試験

前年度と同様に、標準品と製剤のスペクトルの比較から同定確認を試みた。

()スルバクタムナトリウム-アンピシリンナトリウム [注射用、6 社、8 ロット] の結果：

^1H -スペクトル：標準アンピシリンの測定は DMSO-重水混

液を用いた。重水系での 8 検体の測定では、シグナルが完全に分離された、ほぼ標準品と類似のスペクトルが得られ、検体は表示成分のみから成ると考えられた。等量混合物では、全てのシグナルが一致した。 ^{13}C -スペクトル：22 本（アンピシリン：14、スルバクタム：8）のシグナルが完全分離ピークとして観測され、検体の等量混合物スペクトルでは、すべてのシグナルが完全に一致し、同定確認が完了した。

()セフジニル（カプセル：3 検体、細粒：2 検体）の結果： ^1H -スペクトル：カプセルは標準スペクトルと同一の、完全分離された 8 種のシグナルを与えた。大部分がセフジニル成分ピークであり、添加物シグナルはわずかであった。等量混合スペクトルでは、分離されたすべてのシグナルが標準スペクトルと完全に一致し、同定確認できた。細粒は、3.7ppm 付近のメチレンシグナルが大量の添加物シグナルに隠されたが、5 ppm ~ 7 ppm 領域の 6 シグナルの部分同定確認ができた。等量混合スペクトルでは、この 6 シグナルが標準品と完全に一致し、部分同定確認ができた。 ^{13}C -スペクトル：カプセルは標準品と同様の 14 本のシグナルが観測された。細粒：添加物由来の多数の大きなシグナルの存在下、14 本のシグナルは全て分離されて観測された。等量混合物スペクトル：カプセル、細粒とも、すべてのシグナルが完全に一致し、同定確認が完了した。[矢野茂生]

XV. 平成 19 年医薬品製造業一斉監視指導抜き取り試験検査品（抗生物質）の赤外吸収(IR)スペクトル法による確認試験

前年度と同様に、KBr ディスク法を実施し、標準品と製剤のスペクトルの比較から同定確認を試みた。()スルバクタムナトリウム-アンピシリンナトリウム[注射用、6 社、8 ロット]の結果：スルバクタム、アンピシリンの各標準品は遊離酸であるため、ナトリウム塩である検体のスペクトルの比較から同定確認はできなかった。8 ロットの検体のスペクトルはメーカー差は無く、ほぼ同一パターンが得られた。()セフジニル（カプセル：3 検体、細粒：2 検体）の結果：カプセルはほぼ標準品と同一のスペクトルを与え、同一物と判断できた。細粒は大量の添加物による強い吸収にセフジニルの吸収ピークが隠され、同定確認はできなかったが、2 検体のスペクトルは類似のパターンを示した。[笠井道之、布施 晃]

国際協力関係業務

I. WHO collaborative study to calibrate a candidate replacement for the First International Standard for hepatitis B immunoglobulin

1977年に作成された抗HBs抗体国際標準品 (WHO 1st.) に替わる国際標準品(WHO 2nd.)の力価を決定するための国際研究に、日本の代表機関として加わった。Lumipulse Presto HBsAb-N (Fijirebio Inc)とEnzygnost Anti-HBs II (DADE BEHRING)を用いて抗HBs抗体価を測定した。現在、英国National Institute for Biological Standards and Controlで結果をまとめ、レポートを作成中である。[小高千加子、金子 敦(富士レビオ)]

II. C型肝炎ウイルス遺伝子増幅法のための国際標準品作成のためのWHO国際共同研究への参加

血漿分画製剤の原料となる血漿のHCV-NATスクリーニングのためのHCV RNA第一次国際標準品が1997年に、第二次国際標準品が2003年に制定され、広く体外診断キットの評価にも使用されてきた。今回、更新のために共同研究が実施され、14カ国から33施設が参加した。本共同研究の結果は2007年にWHO生物学的試験標準化専門家委員会に報告され、HCV RNA第三次国際標準品(コード06/100、力価 $5.19 \log_{10}$ 国際単位/ml、凍結乾燥品)が制定された。本品は遺伝子型1a、抗HCV抗体陰性、HCV RNA陽性の血漿をプールしたものをHIV-1 RNA, HBV DNA, HAV RNA及びパルボウイルス19 DNA陰性の血漿で希釈したものを原料とした。[水澤左衛子]

血液・安全性研究部主催のセミナー、研究会

- 2007年4月23日 第7回感染研細胞生物セミナー 辻孝(東京理科大・基礎工・生物工教授、文部科学省学術フロンティア再生工学研究センター)臓器置換再生医療を目指した人工器官原基からの臓器形成技術の開発-歯の器官形成をモデルに-
- 2007年12月10日 第8回感染研細胞生物セミナー 梁 明秀(国立感染症研究所・エイズセンター室長)
- 2008年1月11日 第9回感染研細胞生物セミナー 木戸 博(徳島大学・疾患酵素学研究センター教授)インフルエンザの重症化機序と、予防のための粘膜ワクチン
- 2008年2月4日 第10回感染研細胞生物セミナー 片山和彦(国立感染症研究所・ウイルス2部・主任研究官)ノロウイルスのリバースジェネティクス
- 2008年3月14日 第11回感染研細胞生物セミナー 江良沢実(熊本大学・発生医学研究センター・神経発生分野教授)新時代を迎えた幹細胞研究

ワクチン研究会

- 2007年4月13日 阪口薫雄(熊本大学大学院医学薬学研究部、感染免疫学講座免疫学分野教授)高親和性モノクロナール抗体産生技術開発とその応用
- 2007年7月13日 下池貴志(ウイルス2部主任研究官)海外出張報告
- 2007年12月13日 井坂雅徳(名古屋市立大学 医学部)A群連鎖球菌の免疫回避機序とその解明(初期連鎖球菌株から劇症化までの経緯)

村山市民セミナー

- 2007年6月16日 岡部信彦(感染症情報センター長)はしかとその予防のポイント
- 2007年7月14日 倉根一郎(ウイルス1部長)日本脳炎の予防について
- 2007年9月29日 渡邊治雄(副所長)病気の予防と感染研
- 2007年12月1日 片山和彦(ウイルス2部主任研究官)ノロウイルスと冬の食中毒
- 2008年1月19日 多屋馨子(感染症情報センター室長)インフルエンザの予防について
- 2008年3月29日 脇田隆字(ウイルス2部長)ウイルス性の肝炎について

発表業績一覧

・誌上発表

1. 欧文発表

- 1) Tsukasaki K, Utsunomiya A, Fukuda H, Fukushima T, Takatsuka Y, Ikede S, Masuda M, Nagashi H, Ueda R, Tamura K, Sano M, Momita S, Yamaguchi K, Kawano F, Hanada S, Tobinai K, Shimoyama M, Hotta T, Tomonaga M, and LSG Group: VCAP-AMP-VECP versus biweekly CHOP for adult T-cell leukemia-lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study, JCOG9801. J Clin Oncol 25(34):5458-64, 2007
- 2) Ohsugi T, Kumasaka T, Okada S, Ishida T, Yamaguchi K, Horie R, Watanabe T, Umezawa K.: Dehydroxymethylepoxyquinomicin (DHMEQ) therapy reduces tumor formation in mice inoculated with Tax-deficient adult T-cell leukemia-derived cell lines. Cancer letter 257(2),206-215, 2007
- 3) Naito S, Maeyama J, Mizukami T, Takahashi M, Hamaguchi I, Yamaguchi K. Transcutaneous immunization by merely prolonging the duration of antigen presence on the skin of mice induces a potent antigen-specific antibody response

even in the absence of an adjuvant. *Vaccine* 25,8762-8770, 2007

4) Kasai M, Mizuochi T: Derivation, culture, and characterization of thymic epithelial cell lines. *Methods in Molecular Biology*, vol. 380: Immunological Tolerance: Methods and Protocols, PP107-123, Edited by Paul J Fairchild, Humana Press Inc., Totowa, NJ, 2007

5) Zhao Y, Isaka M, Yasuda Y, Taniguchi T, Matano K, Matsui H, Maeyama J, Morokuma K, Ohkuma K, Goto N, Tochikubo K: Protective effect of nasal immunization of influenza virus hemagglutinin with recombinant cholera toxin B subunit as a mucosal adjuvant in mice. *Microbiol. Immunol.* 52(2):55-63, 2008

6) Mizukami T, Kuramitsu M, Takizawa K, Momose H, Masumi A, Naito S, Iwama A, Ogawa T, Noce T, Hamaguchi I, Yamaguchi K: Identification of transcripts commonly expressed in both hematopoietic and germ-line stem cells. *Stem Cells and Development* 17:67-80, 2008

7) Mizukami T, Imai J, Hamaguchi I, Kawamura M, Momose H, Naito S, Maeyama J, Masumi A, Kuramitsu M, Takizawa K, Nomura N, Watanabe S, Yamaguchi K: Application of complementary DNA microarray technology to influenza A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) vaccine safety. *Vaccine* 26(18):2270-83, 2008

8) Kuramitsu M, Hamaguchi I, Mizukami T, Masumi A, Momose H, Takizawa K, Mochizuki M, Naito S, Yamaguchi K: Deficient RPS19 protein production induces cell cycle arrest in erythroid progenitor cells. *Brit J Haematol* 140,348-359, 2008

9) Uchida T, Taneichi M: Clinical application of surface-linked liposomal antigens. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry* 8: 184-192, 2008

10) Miyake K, Utsugisawa T, Flygare J, Kiefer T, Hamaguchi I, Richiter J, Karlsson S: RPS19 deficiency leads to reduced proliferation and increased apoptosis but does not affect terminal erythroid differentiation in a cell line model of Diamond-Blackfan anemia. *Stem Cells*, 26: 323-329, 2008.

11) Mizukami T, Kanai Y, Fujisawa M, Kanai-Azuma M, Kurohmaru M, Hayashi Y. Five Azacytidine, A DNA Methyltransferase Inhibitor, Specifically Inhibits Testicular Cord Formation and Sertoli Cell Differentiation In Vitro. *Molecular Reproduction and Development*, 2008; 75: 1002-1010, 2008

12) Odaka C, Ding A: Secretory leukocyte protease

inhibitor: more than a protease inhibitor. *Curr. Immunol. Rev.* 2008, in press.

13) Masumi A. "nucleolin" *Encyclopedia of Cancer*, 2008, in press

14) Sunohara M, Morikawa C, Sato T, Sato I, Miyado M, Sato T, Fuse A: Promoter motifs involved in C-mpl expression induced by PMA. *Cell Biol. Int. in press*

2. 和文発表

1) 熊川みどり、長井一浩、豊島崇徳、水落利明、佐竹正博、佐川公矯、高橋孝喜、山口一成：輸血前後の感染症マーカーについての日本輸血・細胞治療学会運用マニュアル。日本輸血細胞治療学会誌 53(6);602-606, 2007

2) 山口一成：輸血医療・医学の新展開 編集 別冊・医学のあゆみ 2007

3) 浜口 功、山口一成：輸血・移植と感染症。小児感染症学 特殊な状況下での感染症 診断と治療社 155-161, 2007

4) 浜口 功、山口一成：パルボウイルス感染症と社会的問題点、臨床と微生物、近代出版、34:373-376、2007

5) 笠井道之：胸腺上皮細胞による抗原提示と autophagy. 臨床免疫/アレルギー科, 47(2): 174-181, 2007

6) 前山順一：発熱試験法、生物学製剤基準研究会編、生物学的製剤基準解説、2007 年版、じほう p263-266, 2007

7) 浜口 功：加熱人血漿たん白、生物学的製剤基準解説 2007 年度版、じほう、p173-175、2007

8) 浜口 功：人血清アルブミン、生物学的製剤基準解説 2007 年度版、じほう、p176-177、2007

9) 水上拓郎：異常毒性否定試験、生物学的製剤基準解説 2007 年度版、じほう、p240-241、2007

10) 梅森清子：人免疫グロブリン、生物学的製剤基準解説 2007 年度版、じほう、p190-192,2007

11) 梅森清子：アルキル化人免疫グロブリン、生物学的製剤基準解説 2007 年度版、じほう、p193-194,2007

12) 梅森清子：乾燥イオン交換樹脂処理人免疫グロブリン、生物学的製剤基準解説 2007 年度版、じほう、p195-196,2007

13) 梅森清子：乾燥スルホ化人免疫グロブリン、生物学的製剤基準解説 2007 年度版、じほう、p197-198,2007

14) 梅森清子：pH4 処理酸性人免疫グロブリン、生物学的製剤基準解説 2007 年度版、じほう、p199-200,2007

15) 梅森清子：乾燥 pH4 処理人免疫グロブリン、生物学的製剤基準解説 2007 年度版、じほう、p201-202,2007

16) 梅森清子：乾燥プラスミン処理人免疫グロブリン、

生物学的製剤基準解説 2007年度版、じほう、p203-204,2007

17) 梅森清子：乾燥ペプシン処理人免疫グロブリン、生物学的製剤基準解説 2007年度版、じほう、p205-206,2007

18) 梅森清子：ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン、生物学的製剤基準解説 2007年度版、じほう、p207-209,2007

19) 梅森清子：乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン、生物学的製剤基準解説 2007年度版、じほう、p209-210,2007

20) 梅森清子：抗破傷風人免疫グロブリン、生物学的製剤基準解説 2007年度版、じほう、p221-222,2007

21) 梅森清子：乾燥抗破傷風人免疫グロブリン、生物学的製剤基準解説 2007年度版、じほう、p223-224,2007

22) 梅森清子：ポリエチレングリコール抗破傷風人免疫グロブリン、生物学的製剤基準解説 2007年度版、じほう、p225-226,2007

23) 梅森清子：乾燥ポリエチレングリコール抗破傷風人免疫グロブリン、生物学的製剤基準解説 2007年度版、じほう、p227-228,2007

24) 梅森清子：抗補体性否定試験性、生物学的製剤基準解説 2007年度版、じほう、p253,2007

25) 梅森清子：セルロースアセテート膜電気泳動試験、生物学的製剤基準解説 2007年度版、じほう、p254,2007

26) 梅森清子：熱安定性試験、生物学的製剤基準解説 2007年度版、じほう、p253,2007

27) 嶋崎典子、岡田義昭、米山徹夫：医薬品からの感染が危惧されるウイルス疾患と安全対策、月刊薬事 90(11) 1691-1697, 2007

28) 大坪寛子、浜口 功、山口一成：ヘモビジランスシステムと輸血安全管理 臨床検査 52(2),157-161, 2008

29) 水上 拓郎、浜口 功、山口一成：献血血液における新興・再興感染症対策 臨床検査 52(2),215-219, 2008

30) 種市麻衣子、岡田義昭、上村晃一朗、福永信人、赤石暁弘、猿渡千尋、滝本正敏、阿武啓嗣、堀内善信、山口一成：血液凝固第 IX 因子国内標準品の力価制定。日本輸血細胞治療学会誌 54(1);43-47, 2008

31) 水落利明、小高千加子、山口一成：国内で販売されている抗 HBs 抗体定量用体外診断用医薬品の評価：国内標準品を用いた検討。臨床検査 52:111-115, 2008

1) Momose H, Imai J, Hamaguchi I, Kawamura M, Mizukami T, Naito S, Maeyama J, Masumi A, Kuramitsu M, Takizawa K, Kato H, Mizutani T, Horiuchi Y, Nomura N, Watanabe S, Yamaguchi K: Application of quantitative gene expression analysis to pertussis vaccine safety control. Vaccine Congress Celebrating 25 years of publication. 9-11 December 2007, Amsterdam, The Netherlands

2) Masumi A, Hamaguchi I, Mizukami T, Kuramitsu M, Momose H, Takizawa K, Naito S, Yamaguchi K: The role for interferon regulatory factor-2 on hematopoietic differentiation. International Society for Interferon and Cytokine Research Annual Meeting. September 15-19, 2007, Oxford, England

3) Mizukami T, Kuramitsu M, Takizawa K, Momose H, Mochizuki M, Masumi A, Naito S, Iwama A, Ogawa T, Noce T, Hamaguchi I, and Yamaguchi K: Identification of transcripts commonly expressed in both hematopoietic and germline stem cells.-Spp1 (Secreted phosphoprotein 1) is essential for the early niche formation in the bone marrow. 第5回国際幹細胞学会 2007,6. Cairns, Australia

4) Naito S, Ochiai M, Yamamoto A, Maeyama J, Masumi A, Hamaguchi I, Yamaguchi K, Horiuchi Y : Application of the *Limulus* Amebocyte Lysate Test to Various Blood Products as an Alternative Method to the Rabbit Pyrogen Test. 第6回国際動物代替法学会 2007. 8. Tokyo

5) Yamaguchi K, Uozumi K, Taguchi H, Kikuchi H, Okayama A, Kamihira S, Hino S, Nosaka K, Watanabe T: Nationwide cohort study HTLV-I carriers in Japan: Joint study on predisposing factors of ATL development (JSPFAD). 13th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses. May 21-25, 2007. Hakone, Japan

6) Muto S, Yamamoto G, Nannya Y, Sanada M, Dabaghmanesh N, Ishida T, Utsunomiya A, Yamada Y, Kamihira S, Yamaguchi K, Ogawa S, Watanabe T: Molecular allelotyping of adult leukemia using high SNP genotyping microarrays. 13th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses. May 21-25, 2007. Hakone, Japan

7) Matsubara A, Shoda M, Ito E, Aizawa S, Ishida T, Utsunomiya A, Yamaguchi K, Watanabe S, Watanabe T:

学会発表

1. 国際学会

Establishment of “PCR array system” for specific detection of ATL cells in vivo. 13th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses. May 21-25, 2007. Hakone, Japan

8) Tsuchida W, Kuramitsu M, Hamaguchi I, Ishida T, Yamaguchi K, Watanabe T: Overexpressed Ezrin as a basis for enhanced migration of ATL cells. 13th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses. May 21-25, 2007. Hakone, Japan

9) Mizukami T, Kuramitsu M, Takizawa K, Momose H, Masumi A, Naito S, Iwama A, Noce T, Hamaguchi I, Yamaguchi K: Spp1 (Secreted phosphoprotein 1) is commonly expressed transcript both in the hematopoietic, germline, and hair follicle stem cells and essential for the early niche formation in the bone marrow. 5th ISSCR 2007. Australia.

10) Okada Y, Umemori K, Yamaguchi K: Preparation of plasmids containing HBV-fullgenome of genotype A to H and trial of HBV inactivation method. 20th SoGAT International Working Group Meeting. June 2007. Warsaw. Poland

11) Mizusawa S, Okada Y.: Establishment of national standards for NAT blood viruses and NAT proficiency program in Japan. 20th SoGAT International Working Group Meeting, June 2007, Poland

12) Maeyama J, Goto N, Yamamoto S: The mucosal adjuvanticity of CpG-DNA on cellular and humoral immunity, Keystone Symposia, Challenges of Global Vaccine Development, Part of the Keystone Symposia Global Health Series, 2007, Oct. Cape Town, South Africa.

2. 国内学会

1) 益見厚子、浜口 功、水上拓郎、倉光 球、百瀬暖佳、滝澤和也、内藤誠之郎、山口一成：インターフェロン制御転写因子 IRF-2 の造血幹細胞分化に及ぼす役割 第127回日本薬学会 2007.3. 富山

2) 水上拓郎、浜口 功、倉光 球、滝澤和也、百瀬暖佳、内藤誠之郎、益見厚子、野瀬俊明、山口一成：生殖幹細胞と造血幹細胞の分子基盤の解明。第143回日本獣医学会学術集会 2007.4. 筑波

3) 倉光 球、濱口 功、水上拓郎、百瀬暖佳、滝澤和也、益見厚子、望月雅代、内藤誠之郎、山口一成：先天性赤

芽球口ウにおけるリボゾームタンパク質 s19(RPS19)の遺伝子変異と細胞増殖との関係の解析。第55回日本輸血・細胞治療学会総会 2007.5.31-6.2 名古屋

4) 大坪寛子、山口一成、星 順隆：溶存酸素濃度測定法を用いた血小板製剤内細菌検出法の確立。第55回日本輸血・細胞治療学会総会 2007.5.31-6.2 名古屋

5) 水上拓郎、高崎智彦、水谷哲也、坂本達也、日野 学、柚木久雄、三根英子、田所憲治、山口一成：ウエストナイルウイルス大量発生時の体制整備。第55回日本輸血・細胞治療学会総会 2007.5.31-6.2 名古屋

6) 益見厚子、培養細胞を用いた標的タンパク質と結合する宿主タンパク質の同定と機能解析 第5回プロテオーム機構、2007, 7月東京

7) 益見厚子、深澤秀樹、島津忠弘、吉田 稔、山口一成：ヌクレオリンはインターフェロン制御転写因子-2依存転写活性化に寄与している。第66回日本癌学会学術総会 2007.10.3-5 横浜

8) 松原亜以子、正田桃子、伊藤恵美、相澤繁美、石田尚臣、宇都宮與、山口一成、渡辺慎哉、渡邊俊樹：RT PCR array for identification of the high-risk group in HTLV-1 carriers for developing ATL. 第66回日本癌学会学術総会 2007.10.3-5 横浜

9) 武藤早紀、山本 豪、南谷泰仁、Nazanin Dabaghmanesh、石田尚臣、宇都宮與、山田恭暉、上平 憲、山口一成、小川誠司、渡邊俊樹：高密度 SNP マイクロアレイを用いた成人T細胞白血病のアレル核型分析。第66回日本癌学会学術総会 2007.10.3-5 横浜

10) 内田哲也、種市麻衣子：Antigens chemically coupled to the surface of liposomes induce potent antitumor immunity. 第66回日本癌学会学術総会 2007.10.3-5 横浜

11) 水上拓郎、濱口 功、滝澤和也、倉光 球、百瀬暖佳、内藤誠之郎、益見厚子、岡田誠治、山口一成：髄外造血機構を用いた造血幹細胞ニッチの解析。第69回日本血液学会・第49回日本臨床血液学会合同総会 2007.10.11-13 横浜

12) 百瀬暖佳、濱口 功、倉光 球、水上拓郎、益見厚子、滝澤和也、内藤誠之郎、山口一成：受容体型チロシンキナーゼ Tie2 による Angiopoitin-1 の発現調節機構の解析。第69回日本血液学会・第49回日本臨床血液学会合同総会 2007.10.11-13 横浜

13) 内丸 薫、東條有伸、中村ゆかり、渡邊俊樹、山口一成：首都圏に存在するHTLV-1キャリアの背景因子解析。第69回日本血液学会・第49回日本臨床血液学会合同総

会 2007.10.11-13 横浜

14) 松原亜以子、正田桃子、伊藤恵美、相澤繁美、石田尚臣、宇都宮與、山口一成、渡辺慎哉、渡邊俊樹：RT PCR ArrayによるATL発症ハイリスクHTLV-1キャリア集団の同定。第69回日本血液学会・第49回日本臨床血液学会合同総会 2007.10.11-13 横浜

15) 益見厚子、濱口 功、水上拓郎、倉光 球、百瀬暖佳、滝澤和也、内藤誠之郎、山口一成：インターフェロン制御転写因子IRF-2の巨核球分化における役割。第69回日本血液学会・第49回日本臨床血液学会合同総会 2007.10.11-13 横浜

16) 倉光 球、濱口 功、水上拓郎、益見厚子、百瀬暖佳、滝澤和也、望月雅代、内藤誠之郎、山口一成：リボソームタンパク質S19の遺伝子変異に伴う細胞周期のG1/G0停止と先天性赤芽球ろうとの関係。第69回日本血液学会・第49回日本臨床血液学会合同総会 2007.10.11-13 横浜

17) 王 莉莉、半下石明、山本 豪、武藤早紀、南谷泰仁、真田 昌、中崎久美、宇都宮與、上平 憲、山田恭暉、山口一成、黒川峰夫、千葉 滋、渡邊俊樹、小川誠司：6q欠失の標的癌抑制遺伝子Blimp-1の細胞周期制御における機能解析。第69回日本血液学会・第49回日本臨床血液学会合同総会 2007.10.11-13 横浜

18) 中村文彦、山本 豪、武藤早紀、加藤元博、真田 昌、王 莉莉、南谷泰仁、半下石明、黒川峰夫、千葉 滋、宇都宮與、上平 憲、山田恭暉、山口一成、渡邊俊樹、小川誠司：高密度タイリングアレイを用いた成人T細胞白血病におけるDNAメチル化領域の網羅的解析。第69回日本血液学会・第49回日本臨床血液学会合同総会 2007.10.11-13 横浜

19) 中村文彦、武藤早紀、山本 豪、加藤元博、真田 昌、南谷泰仁、石田尚臣、宇都宮與、山田恭暉、上平 憲、山口一成、渡邊俊樹、小川誠司：高密度 SNP マイクロアレイを用いた成人T細胞白血病のアレル核型分析。第69回日本血液学会・第49回日本臨床血液学会合同総会 2007.10.11-13 横浜

20) 水落利明、山口一成：HCV感染による肝外病変：慢性C型肝炎患者末梢血B細胞の免疫学的解析。第55回日本ウイルス学会学術集会 2007.10.21-23 札幌

21) 梅森清子、岡田義昭、水沢左衛子、嶋崎典子、米山徹夫、山口一成：血液製剤の安全性向上をめざした新規ウイルス不活化法の開発。第55回日本ウイルス学会学術集会 2007.10.21-23 札幌

22) 岡田義昭、水沢左衛子、梅森清子、山口一成：BSE

由来プリオンの in vitro 感染系の確立とその応用、第55回日本ウイルス学会学術集会 2007.10.21-23 札幌

23) 嶋崎典子、清原知子、戸塚敦子、梅森清子、岡田義昭、米山徹夫：加熱および加圧によるA型肝炎ウイルスの不活化法 株間の差異の検討、第55回日本ウイルス学会 2007.10.21-23 札幌

24) 小高千加子：Role of thymic vascular smooth muscle cells in lymphangiogenesis following thymocyte apoptosis. 第37回日本免疫学会総会 2007.11.20-22 東京

25) 種市麻衣子、田中ゆり子、垣内史堂、内田哲也：リンパ節指向型ペプチドはリポソーム結合抗原に対する免疫応答を顕著に増強する 第37回日本免疫学会総会 2007.11.20-22 東京

26) 大野悟史、高山俊輔、守屋 修、種市麻衣子、林 秀徳、赤塚俊隆、内田哲也、松井政則：ペプチド結合リポソームによるSARSウイルス特異的細胞障害性T細胞の誘導 第37回日本免疫学会総会 2007.11.20-22 東京

27) 高木 明、松井政則、大野悟史、Duan Hongying、守屋 修、種市麻衣子、内田哲也、赤塚俊隆：ペプチド表面結合リポソームによる抗ウイルスCD8+T細胞の誘導 第37回日本免疫学会総会 2007.11.20-22 東京

28) 永田智也、石垣宏仁、梶野喜一、鹿島祥隆、伊藤 靖、種市麻衣子、内田哲也、小笠原一誠：表面にペプチドを結合したリポソームによるインフルエンザ感染防御。第37回日本免疫学会総会 2007.11.20-22 東京

29) 田中ゆり子、種市麻衣子、笠井道之、垣内史堂、内田哲也：不飽和脂肪酸からなるリポソームの表面に結合した抗原により誘導されるクロスプレゼンテーションの機序 第37回日本免疫学会総会 2007.11.20-22 東京

30) 前山順一、後藤紀久、審良静男、山本三郎：TLR9 signal transduction is required for mucosal adjuvanticity of CpG-DNA on diphtheria toxoid. 第37回日本免疫学会総会 2007.11.20-22 東京

31) 水落利明：HCV感染により誘導される肝外病変：メモリーB細胞の動態：第37回日本免疫学会学術集会 2007.11.20-22 東京

32) Kasai M: Study on the MHC class II-restricted presentation of thymic self-antigens via autophagy. (オートファジーを介したMHCクラスII拘束性胸腺自己抗原の提示に関する研究) 第37回日本免疫学会総会・学術集会 2007.11.20-22 東京

33) 笠井道之：Autophagyによる胸腺上皮細胞質内抗原の提示。第17回Kyoto T Cell Conference 2007.6

34) 岡田義昭：血液製剤の安全性向上を目指したプリオン

検出法の研究(教育講演) 第 55 回日本輸血学会、名古屋、2007

35) 岡田義昭、水沢左衛子: BSE 由来プリオンの invitro 感染系の確立とその応用, プリオン研究会、2007.8 津南町

36) 水上拓郎、今井順一、浜口 功、河村未佳、百瀬暖佳、内藤誠之郎、前山順一、益見厚子、倉光 球、滝澤和也、野村信夫、渡辺慎哉、山口一成: 網羅的遺伝子発現解析によるパンデミックインフルエンザワクチン(H5N1)の安全性・有効性評価法開発の試み。第 11 回日本ワクチン学会総会 2007.12.8-9 横浜

37) 浜口 功、今井順一、百瀬暖佳、河村未佳、水上拓郎、内藤誠之郎、前山順一、加藤博史、益見厚子、倉光球、滝澤和也、水谷哲也、落合雅樹、山本明彦、堀内善信、野村信夫、渡辺慎哉、山口一成: 遺伝子発現解析(QuantiGene Plex)法を用いたワクチンの新しい安全性評価法確立の試み。第 11 回日本ワクチン学会総会 2007.12.8-9 横浜

38) 内藤誠之郎、前山順一、水上拓郎、長谷川秀樹、浜口 功、山口一成: 経皮ワクチンに関する研究 高原の皮膚送達促進に夜免疫効果の増強とインフルエンザHA ワクチンへの応用 第 11 回日本ワクチン学会総会 2007.12.8-9 横浜

39) 前山順一、後藤紀久、山本三郎: 新規 A 型 CpG-DNA である G9.1 の粘膜アジュバント作用。第 11 回日本ワクチン学会総会 2007.12 横浜

40) 田中(庄司)明子: c-mos 遺伝子の導入によって活性化される外胚葉マーカーを誘導する新規遺伝子 第 30 回

日本分子生物学会年会 2007. 12. 11-15 横浜

41) 益見厚子、濱口 功、水上拓郎、倉光 球、百瀬暖佳、滝澤和也、内藤誠之郎、山口一成: インターフェロン制御転写因子 IRF-2 の巨核球分化における役割。第 30 回日本分子生物学会年会 2007. 12. 11-15 横浜

42) 浜口 功: リボソーム蛋白異常と造血障害(教育講演) 第 49 回小児血液学会 2007.12. 仙台

43) 前山順一、小宮貴子、高橋元秀、井坂雅徳、山本三郎: ジフテリアトキソイドに対する新規 A 型 CpG-DNA である G9.1 の粘膜アジュバント作用。第 81 回日本細菌学会総会 2008.3 京都

44) 井坂雅徳、前山順一、南 正明、立野一郎、長谷川忠男: 劇症型 A 型連鎖球菌臨床分離株の食菌抵抗性の検討。第 81 回日本細菌学会総会 2008.3 京都

45) 大野悟史、高山俊輔、守屋 修、種市麻衣子、小田洋、林 秀徳、赤塚俊隆、内田哲也、松井政則: SARS ウイルス特異的細胞傷害性 T 細胞 (CTL) に対するエピトープの決定とペプチド結合リボソームによる CTL の誘導。第 128 回日本薬学会 2008.3.26-28 横浜

46) 水上拓郎・浜口 功・滝沢和也・倉光 球・百瀬暖佳・内藤誠之郎・益見厚子・岡田誠治・山口一成: 髄外造血機構を用いた造血幹細胞ニッチの解析。第 145 回日本獣医学会 2008.3. 相模原